

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THESE

N° 323

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel, Auguste GERMOND

Né le 17 Septembre 1943 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CRITIQUE
DES TESTS PHARMACO-DYNAMIQUES
DANS LE DIAGNOSTIC
DES PHEOCHROMOCYTOMES

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel, Auguste GERMOND

Né le 17 Septembre 1943 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CRITIQUE
DES TESTS PHARMACO-DYNAMIQUES
DANS LE DIAGNOSTIC
DES PHEOCHROMOCYTOMES

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*
1970



A mes Parents,

A ma Femme,

A ma Fille,

A toute ma Famille,

A tous mes Amis.

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

En témoignage de respec-
tueuse reconnaissance

A mes Maîtres d'Externat,

En gratitude de l'enseignement
reçu dont j'essaierai de me
montrer digne.

ETUDE CRITIQUE DES TESTS PHARMACO-DYNAMIQUES
DANS LE DIAGNOSTIC DES PHEOCHROMOCYTOMES

-:-

"En matière de phéochromocytome, il n'y a pas de tests chimiques ou pharmacodynamiques qui ne puissent tromper en donnant à tort des réponses positifs"

SHEPS

I - Introduction

Les phéochromocytomes, tumeurs fonctionnelles libérant par crises des catécholamines hypertensives, ont fait l'objet depuis deux ou trois décennies de très nombreux travaux.

On a pu se demander la raison de cet intérêt pour une lésion qui, si elle a perdu son caractère exceptionnel classique, ne semble néanmoins pas fréquente. En fait, deux orientations différentes aboutissent, nous semble-t-il, à donner aux phéochromocytomes une importance qualitative, sinon quantitative:

tout d'abord, sur le plan dogmatique, physiopathologique, la nature même de ces néoplasies fonctionnelles, de sièges variables, incite à leur consacrer maintes recherches, facilitées encore par les récentes acquisitions de la biochimie et de l'hormonologie; ensuite sur le plan pratique, la méconnaissance de ces tumeurs risque d'avoir des incidences dramatiques. Les poussées hypertensives imprévisibles ont pu déclencher, chez les porteurs de phéochromocytome méconnu, des complications graves, en particulier au cours d'anesthésies et d'interventions chirurgicales. Le syndrome hypertensif ainsi provoqué exige que l'on en connaisse la cause exacte, et

c'est certainement dans le domaine du diagnostic étiologique des hypertensions artérielles que le phéochromocytome revêt son aspect pratique le plus important.

Une fois le diagnostic établi, reste encore à prendre la décision thérapeutique. Dans la meilleure hypothèse, l'ablation du phéochromocytome rétablit la situation et fait cesser les fluctuations tensionnelles. Il est donc important à tous égards de dépister la lésion aussi précocement que possible.

Ce ne sont pas les méthodes diagnostiques qui manquent, et on serait plutôt enclin à les trouver trop nombreuses; selon les techniques en effet, chaque auteur leur accordera des avantages sur les autres moyens, et aussi des inconvénients, les principaux étant:

- le danger d'une épreuve qui provoque artificiellement la poussée clinique, soit en faisant agir des adrénolytiques hypotenseurs, soit en mettant en action des provocateurs de la sécrétion déjà accrue des catécholamines;
- les risques de réponses inexactes, généralement sous la forme de tests faussement positifs, s'opposant alors au diagnostic étiologique différentiel du syndrome hypertensif en cause;
- on a donc conservé les méthodes biologiques classiques, en les modifiant, en les simplifiant, en les améliorant, et qui consistent à déterminer le taux accru des catécholamines plasmatiques, par des dosages biochimiques en bloc, comprenant l'acide mandélique vanillyl;
- quant aux méthodes radiologiques, essentiellement rétro-pneumopéritoine, initialement

utilisées pour déterminer une tuméfaction des surrénales, elles conservent certaines indications, mais il est maintenant établi que le phéochromocytome peut présenter des localisations diverses et en tous cas en dehors des surrénales.

Au seuil de notre carrière médicale, et particulièrement attiré par l'endocrinologie, dont le champ ne cesse de s'élargir, nous avons entrepris, sur le conseil de nos Maîtres une manière de bilan actuel des tests pharmacodynamiques utilisés dans le dépistage du phéochromocytome. Mais ce bilan n'aura de sens qu'une fois replacées dans l'ensemble des investigations diagnostiques, ces méthodes basées sur le trouble fonctionnel. C'est pourquoi nous avons établi le plan de travail suivant:

- tout d'abord, nous rappellerons quelques généralités concernant les phéochromocytomes et en rapport direct avec les moyens de leur diagnostic.
- ensuite, nous indiquerons ce qu'est le rétropneumopéritoine et les applications qu'on a pu lui donner dans le domaine qui nous occupe ici.
- nous parlerons alors des dosages biologiques orientés vers l'augmentation du taux des catécholamines hypertensives, d'abord considérés comme la base même du diagnostic, par la suite critiqués pour leur manque de précision, et récemment repris et modifiés;
- nous pourrons alors aborder la question des tests pharmacologiques, qui font appel soit aux inhibiteurs adrénolytiques entraînant une baisse de la pression artérielle si l'hypertension est bien due à une libération excessive d'adrénaline et dérivés; soit aux

provocateurs d'une décharge de ces mêmes catécholamines avec, à l'inverse, reproduction artificielle de la poussée clinique et biologique telle que le phéochromocytome en déclenche spontanément. Mais ici nous trouvons des techniques diverses, utilisant la tyramine, l'histamine, le chlorhydrate de glucagon. Il sera intéressant de les comparer entre elles pour, leur facilité, leur fidélité. Mais ces méthodes pharmacologiques toutes précieuses qu'elles soient, doivent être confrontées avec des résultats plus statiques, obtenus par les dosages biologiques qui conservent leur place essentielle dans le diagnostic positif et différentiel du phéochromocytome.

II - Rappel de quelques généralités

On avait d'abord pensé que les phéochromocytomes étaient rares. Puis, avec de meilleurs moyens de leur diagnostic anatomopathologique, puis per-opératoire et finalement intra vitam, on dû reconnaître qu'il s'agissait d'une cause non exceptionnelle de complication hypertensive. GRAHAM et DE COURCY écrivirent que 800 personnes mouraient chaque année aux Etats-Unis d'accidents tensionnels provoqués par cette tumeur. MINNO et BENNET sur 15.984 autopsies pratiquées entre 1928 et 1951, ont découvert quinze phéochromocytomes méconnus intra vitam. Opérant 1000 sujets hypertendus par la sympathectomie qui porte son nom, SMITHWICK en 1950 découvrait lors d'explorations per-opératoires systématiques des surrénales, cinq cas de phéochromocytomes. Par contre, POPPEN dit n'avoir pas trouvé de telles lésions lors de l'exploration systématique des surrénales au cours de 1200 sympathectomies pour hypertension artérielle.

La manifestation typique du phéochromocytome est la crise d'hypertension artérielle paroxystique; toutefois, il est possible de voir survenir d'emblée une hypertension permanente plus ou moins stable. Sur 35 phéochromocytomes vérifiés à l'intervention, VON EULER avait dénombré trois hypertensions paroxystiques, cinq hypertensions permanentes avec poussées, et 27 hypertensions purement permanentes. Sur cinq phéochromocytomes

opérés par D'ALLAINES et DUBOST, un seul se manifestait par des crises typiques d'hypertension paroxystique, les quatre autres avaient été traités depuis des années pour "hypertension artérielle permanente". C'est au cours d'une opération de SMITHWICK que la tumeur fut découverte fortuitement chez l'un de ces malades. Ainsi, un certain nombre d'hypertensions dites essentielles devraient ainsi passer dans le domaine des hypertensions curables chirurgicalement.

Une autre difficulté inhérente aux phéochromocytomes et à leur diagnostic clinique vient de localisations inhabituelles mais possibles de la tumeur: phéochromocytome vésical, dont on dénombrait une vingtaine de cas publiés, phéochromocytome du pédicule rénal, dont MILLIEZ a rapporté un cas, ROSENHEIM deux. Enfin il faut compter avec l'hypotension orthostatique phénomène paradoxal et inattendu au cours d'un phéochromocytome, et observé en 1963 par DE GENNES et BRICAIRE, à la suite des cas de SMITHWICK. La chute tensionnelle d'importance variable, peut aller jusqu'à l'état syncopal, s'accompagner de tachycardie, à vrai dire inconstante. Enfin une hyperleucocytose est possible, entre 10.000 et 20.000 durable, associée surtout aux formes d'hypertension permanente. Elle peut être d'origine adrénalinique, isolée; sans augmentation des hématies, ou provenir d'une hémococoncentration d'une hypovolémie latente avec augmentation du nombre des hématies, du taux de l'hémoglobine, des protides totaux, de l'hématocrite. Parfois, chez les porteurs de phéochromocytomes, on va trouver d'autres dysplasies neuroectodermiques, ce qui peut s'expliquer par le fait que les cellules chromaffines de la médullo surrénale naissent de la crête neurale primitive.

KVALE et ses collaborateurs ont rapporté

50 cas de phéochromocytome pour lesquels ils ont tenté une classification tensionnelle et une symptomatologie correspondante, 26 malades présentaient une hypertension paroxystique et un syndrome réunissant des céphalées intenses, des sueurs profuses, des crises de tachycardie, un état anxieux, agité, des alternances de pâleur et de congestion de la face, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales et thoraciques, des douleurs et un engourdissement des membres inférieurs, un refroidissement des extrémités ces divers signes étant plus ou moins associés; la fréquence des crises a varié de 10-25 par jour, à une tous les deux ou trois mois; leur durée moyenne est de 10-15 minutes, mais parfois aussi quelques secondes, ou plusieurs heures, voire plusieurs jours. Les malades de ce groupe d'hypertension paroxystique ont en moyenne 44 ans, avec des extrêmes de 26 et 59 ans dans la série de KVALE; l'âge est plus avancé que dans le groupe des hypertensions permanentes.

Dans les formes d'hypertension permanente, des poussées paroxystiques sont également possibles, dans un tiers des cas environ, avec élévation massive de la pression artérielle. Ici encore on trouve des céphalées, des sueurs profuses, des palpitations, des tremblements, de la nervosité, une perte pondérale. Méconnue, l'affection risque de se compliquer de lésions vasculaires, oblitération coronarienne, défaillance congestive du coeur, thromboses cérébrales, troubles de la vue allant jusqu'à la cécité parfois. On ne trouve pas ces périodes de répit intercritiques que présentent les formes avec hypertension paroxystique.

L'âge moyen des porteurs de phéochromocytome avec hypertension permanente est de l'ordre de 35 ans au moment où le diagnostic est

porté, avec des extrêmes de 12 et de 67 ans. Ce sont des malades généralement maigres, chez lesquels le métabolisme basal est trouvé augmenté. En l'absence d'hyperthyroïdie, des chiffres de + 10 % à parfois 100 % doivent faire penser à un phéochromocytome. Dans les formes hypertensives paroxystiques, le métabolisme basal n'est pas modifié de façon significative. La glycémie peut se trouver augmentée.

o

Parcourons rapidement la littérature médicale consacrée depuis une vingtaine d'années aux phéochromocytomes et aux moyens biologiques et surtout pharmacologiques de les dépister.

GRIMSON et LONGINO, en 1949, utilisaient les substances adrénolytiques dans la préparation des malades porteurs de phéochromocytome, et dans leur traitement per-opératoire. En 1951, le test à la régistine, C 7337 ou phentolamine, était bien codifié, par VON EULER et HELLNER; par GRIMSON, par GIFFORD, ROTH et KVALE, EULET et ORGAIN, KUEHN et ARTHUR, en 1952, exposaient le diagnostic et le traitement des phéochromocytomes, tandis que GIFFORD, ROTH et KVALE reprenaient l'étude d'une substance adrénolytique, la régistine comme test diagnostique. ROSS en 1954 montrait que le test à la régistine pouvait se montrer faussement positif et attribuer une hypertension essentielle à un phéochromocytome inexistant. La même année, RAAB et GIGEE, GOLDENBERG, GELIN, GROSS et DE BRUX, FERBOS, décrivaient le test à la régistine et publiaient leurs propres expériences cliniques. Dans l'ensemble, ces auteurs se trouvaient satisfaits des réponses obtenues et de leur exactitude lors de confrontations anatomopathologiques per-opératoires. ORGAIN en 1955 précisait

les valeurs respectives des différents tests utilisés systématiquement pour déceler un phéochromocytome; MANDL en montrait l'intérêt dans les formes dites camouflées; HELPS et ROBINSON toujours en 1955 accordaient leur confiance à la phéntolamine .

WEIL-MALHERBE, en 1956, montre la présence à des taux anormalement accrus, des catécholamines dans l'urine et le tissu tumoral chez les porteurs de phéochromocytomes. SHAW pense que la phéntolamine doit pouvoir être utilisée comme dépistage chez les sujets atteints d'hypertension artérielle permanente; EMANUEL cependant jette un cri d'alarme, ayant constaté une évolution fatale au cours de l'hypotension provoquée par un test à la phéntolamine. VON EULER et STROM en 1957 font un bilan du diagnostic et du traitement des phéochromocytomes PINTO LIMA en décrit les tests, MASSON et CORCORAN rapportent des exemples de diagnostic précoce de la tumeur, dont KVALE rapporte 51 cas. HUTCHINSON en 1968 signale les possibles erreurs de diagnostic commises avec les tests. DE GENNES, MILLIEZ, BRICAIRE et leurs collaborateurs, en 1958, pensent que le dosage des catécholamines urinaires doit pouvoir être mis au service du dépistage des tumeurs médullosurrénaliennes hypersécrétantes; ils publient les résultats de ce dosage biologique, et les confrontent avec les données cliniques, radiologiques et pharmacologiques.

C'est sur le plan expérimental que SCHIEVELHEIN en 1963 fait un bilan des méthodes de diagnostic du phéochromocytome. WOLF en 1964 modifie les tests pour les rendre plus rapides sans leur faire perdre leur précision: il s'agit d'un dosage chromato-électrophorétique des catécholamines urinaires. ENGELMAN en 1964 également, met au point un nouveau test de dépistage des phéochromocytomes, uti-

lisant cette fois la tyramine qui, par voie intra-veineuse accentue l'hypertension artérielle des porteurs de la tumeur. R. DE BRUN en 1964 fait une mise au point de la question. WELCH et DAVIDSON, l'année suivante, précisent les éléments du diagnostic et la conduite à tenir en cas de résultat positif. TAYLOR étudie les retentissements circulatoires de l'injection intra-veineuse phentolamine chez l'homme.

SHEPS l'année suivante, fait un exposé général des tests pharmacologiques et biologiques permettant d'établir le diagnostic de phéochromocytomes; puis il compare les résultats obtenus avec les épreuves de provocation, à l'histamine et au chlorhydrate de tyramine. C'est à cette dernière que HEULIN et SUC consacrent une étude publiée en 1967.

DAUCHY montre alors que le dosage de l'acide vanillo-mandélique du Bloc métadrénaline simplifie grandement le test biologique et donc le diagnostic de phéochromocytome. SHEPS et MAHER en 1968 décrivent et comparent le test à l'histamine et le test au glucagon. Enfin tout dernièrement, SPERGEL, LEVY, CHOWDHURY, RODMAN, ERTEL et BLEICHER (1970) proposent un test modifié utilisant la classique phentolamine afin d'en améliorer la signification différentielle chez les hypertendus, l'épreuve se faisant sous perfusion glucosée continue et dosage de la glycémie et de l'insulinémie, ce qui doit rendre possible la distinction entre les réponses positives des tests faussement positifs, et donc améliorer la valeur diagnostique du test chez les malades suspectés d'être porteurs de phéochromocytome.

III - Les méthodes d'exploration radiologique

Le rétropneumopéritoine a été introduit en France par L. DE GENNES en 1950. La méthode, non dangereuse, permet de localiser la surrenale et de sa tumeur. Mais une technique impeccable est nécessaire, faute de quoi l'interprétation de l'image devient impossible. Un mauvais contraste gazeux périrénal, la superposition de gaz abdominaux, vont donner des aspects peu nets. L'association d'une urographie par voie veineuse et de tomographies frontales, paraissent indispensables et réduisent les difficultés d'interprétation, sans d'ailleurs les supprimer (DE GENNES et BRICAIRE).

N. OECONOMOS a proposé d'associer l'aortographie abdominale haute sous anesthésie locale, au rétropneumopéritoine, et pratique systématiquement cette double exploration. Mais des accidents ont été signalés, et mieux vaut réserver l'aortographie aux seuls cas d'interprétation douteuse.

Le phéochromocytome donne un aspect radiologique caractéristique, parfaitement arrondi, homogène, bien délimité.

Une image douteuse, n'apparaissant que sur une ou deux coupes, a toute chance d'être une erreur. Les images douteuses non confirmées les plus fréquentes siègent à gauche, où les superpositions du lobe gauche du foie, de l'estomac et de la rate, favorisent les erreurs

D'ALLAINES et DUBOST, DE GENNES et BRICAIRE pratiquant des rétropneumopéritoinies chez des hypertendus, trouvent souvent d'erreurs par excès. Parmi les hypertendus étudiés, DE GENNES et BRICAIRE ont pratiqué 36 fois un rétropneumopéritoine, avec 15 fois une image normale, 11 fois une image douteuse, et 16 fois une image franchement anormale, correspondant:

- dans un cas, à un kyste du rein droit;
- dans six cas, à un phéochromocytome vérifié anatomiquement;
- dans deux cas, à un phéochromocytome probable non opéré.
- dans 7 cas, le rétropneumopéritoine a donné une image anormale, mais à l'intervention la surrenale suspecte a été trouvée normale.

Enfin DE GENNES cite le cas d'un rétropneumopéritoine qui ne montrait qu'une opacité à droite, alors que l'autopsie révéla un phéochromocytome bilatéral, la tumeur invisible pesait 130 g.

Comme les dosages biologiques, comme les tests pharmacologiques, l'examen radiologique ne saurait à lui seul décider du diagnostic, mais il lui apporte une précieuse et souvent indispensable contribution.

IV - Les dosages biologiques

Les amines hypertensives, adrénaline, noradrénaline, sécrétées par la médullosurrénale passent dans la circulation générale, sont éliminés par le rein, soit à l'état libre, soit à l'état sulfo et surtout glycuro-conjugée.

C'est en 1940 que RICHTER administrant des quantités élevées de catécholamines, constata qu'une grande partie apparaissait dans l'urine sous une forme conjugée: la voie normale d'élimination des catécholamines était établie HOLT sept ans plus tard, trouve de la noradrénaline dans l'urine des sujets normaux. ENGEL et VON EULER en 1951 étudiant le taux urinaire de noradrénaline chez deux malades hypertendus le trouvent très élevé dans un cas: un sujet chez qui, ultérieurement, on enlèvera un phéochromocytome. En répétant ces dosages, on put établir la relation de causalité: le dosage des catécholamines urinaires devint un moyen de diagnostic des phéochromocytomes. Les biochimistes ne manquèrent pas alors de mettre au point diverses techniques, les unes chimiques, les autres biologiques. Ces procédés de base ont d'ailleurs connu depuis, modifications et améliorations.

On recueille la totalité des urines des 24 heures dès leur émission, en milieu fortement acide, à un pH inférieur à 4 par addition préalable d'acide chlorhydrique 6 N, la quantité totale d'acide nécessaire dépendant évidemment de la diurèse. Les catécholamines

urinaires sont stables p pH=4 et peuvent être longtemps conservés au froid et à l'obscurité. Les titrages biologiques sont basés sur la comparaison entre l'effet produit par une quantité déterminée de l'extrait urinaire à doser et celui d'une quantité donnée d'amines témoin. Le dosage s'est fait sur l'animal entier, d'après l'effet hypertenseur obtenu, ou sur des organes isolés, utérus, intestin isolé de lapin, membrane nictitante du Chat.

Chez l'homme normal, l'excrétion d'adrénaline libre varie de 4 à 8 microgrammes par 24 heures, celle de la noradrénaline libre de 25 à 50 microgr par 24 heures. Une médullosurrénale normale a une sécrétion de base négligeable, une décharge notable d'adrénaline ou de noradrénaline ne survient seulement qu'après stimulation physiologique, l'excrétion étant plus importante de jour que de nuit, le travail musculaire augmentant jusqu'à 10 fois l'excrétion urinaire des catécholamines. Les catécholamines totales sont 1,5 à 3 fois plus élevées que la fraction libre.

En cas de phéochromocytome, l'élimination des catécholamines est anormalement élevée, pouvant passer du taux normal de 20 à 50 microgr/24 heures à 1500 et même 3000 microgr/24 heures. Dès ces premiers dosages cependant, on en discute la valeur diagnostique, parce qu'il n'existe pas de séparation nette entre la limite inférieure d'excrétion propre au phéochromocytome et un taux physiologique à la limite supérieure de la normale. Il a été possible de trouver des taux de 104 microgr dans des cas de phéochromocytome vérifié à l'intervention; plus souvent d'ailleurs, ces taux dépassent 300 gamma, et VON EULER pense qu'une sécrétion quotidienne de 100-200 gamma peut être considérée comme la limite inférieure permettant encore de reconnaître une tumeur en activité. DE GENNES dans ses propres cas

considère que la valeur moyenne chez les porteurs de phéochromocytomes reconnus est de 948 gamma, le taux maximal ayant été 2.400 et le taux minimal 180 gamma.

Chez les hypertendus, ces taux sont le plus souvent normaux ou à la limite supérieure de la normale.

Ainsi les premiers dosages des catécholamines urinaires indiquaient la réalité de taux généralement élevés dans les urines des porteurs de phéochromocytomes, avec cependant parfois des chiffres subnormaux. Physiologiquement satisfaisant, le test continuait à être considéré comme utile, mais les techniques devaient en être modifiées et simplifiées. ARMSTRONG et MAC MILLAN en 1957 montraient la présence dans les urines de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique VMA. En partant d'une méthode de chromatographie sur papier à deux dimensions, ces auteurs montrèrent l'intérêt de la recherche de cet acide dans les phéochromocytomes. D'autres recherches ont par ailleurs montré que la L-adrénaline et la L-noradrénaline étaient en grande partie métabolisées en métanéphrine M et en normétanéphrine NM par O-méthylation. On aboutit à la constatation selon laquelle les quantités de NM, et M excrétées dans les urines étaient approximativement égales à celles de VMA, une quantité plus faible de 3-méthoxy-4-hydroxy-phénylglycol G était également éliminée par cette voie. Sur le plan technique, il est beaucoup plus facile de détecter NM, M et G que VMA. Aussi WOLF et collaborateurs ont-ils cherché - et trouvé - une nouvelle méthode basée sur un test rapide de chromato-électrophorèse urinaire permettant de détecter rapidement, et dans des conditions de recherches courantes, les phéochromocytomes.

Sur les urines du matin, on détermine une

concentration en créatinine et l'on retient un volume équivalent à une teneur de créatinine de 0,2 mg; on l'applique sur le papier pour analyse chromo-électrophorétique. En même temps on analyse par chromo-électrophorèse cinq standards NM de 0,15 g, 0,50 g, 0,75 g et 1 g. Le papier de chromo-électrophorèse est tamponné aux barbituriques à pH=8,6. La suite des opérations se déroule de façon habituelle. En cas de phéochromocytome, on trouve après inhibition par la p-nitro-aniline diazotée, des bandes colorées caractéristiques qu'on ne retrouve ni chez les sujets normaux, ni en cas d'hypertension essentielle bénigne. Les trois bandes bleu pourpre correspondent à la mobilité de NM, NG et VMA. Dans tous les cas de phéochromocytomes, le chromo-électrophorétogramme urinaire montre une bande bleu pourpre migrant approximativement à 7 cm⁸ de l'origine avec les propriétés tinctoriales et la mobilité de NM et de M. Une seconde bande migre à 10,7 cm et correspond à la mobilité de G. Enfin une troisième bande à 15,9 cm de l'origine, correspond pour sa vitesse de migration et sa teinte à VMA et se retrouve dans tous les cas de phéochromocytomes.

Les concentrations détectées de NM, M et VMA ont été à la limite:

pour la normétanéphrine	0,15g
pour la métanéphrine	0,15g
pour l'acide 3-méthoxy-4-hydroxymandé- lique	0,2g

Ces résultats ont été comparés aux taux d'excrétion de VMA détectés par la méthode chromatographique à deux dimensions sur papier. La nouvelle méthode chromo-électrophorétique s'est montrée très avantageuse et supérieure; rapide, puisque 40 échantillons d'urines peuvent être testés en quelques heures; simple, puisqu'un volume d'urine correspondant à 0,2 mg

de créatinine est appliqué sur le papier chromo-électrophorétique spécifique: tous les résultats positifs ont correspondu à des phéochromocytomes, tous les résultats négatifs, à des hypertensions bénignes. Cependant en ce qui concerne le dosage de VMA, certaines valeurs limites doivent être vérifiées par d'autres tests, des fausses indications, positives ou négatives étant possibles.

DAUCHY pense que le dosage des catécholamines urinaires est désormais sans grand intérêt d'abord parce que les méthodes de dosage utilisées sont le plus souvent chimiques, et manquent de spécificité. Si un dosage de catécholamines normal c'est-à-dire compris entre 300 et 700 microgr par 24 heures exclut la possibilité d'un phéochromocytome, un résultat anormal, entre 700 et 1000 microgr, et même très anormal, supérieur à 1000 microgr, ne permet pas d'affirmer le diagnostic de phéochromocytome.

Dans l'urine, l'adrénaline et la nor-adrénaline, c'est-à-dire les catécholamines, reflètent 2 à 3 pour 100 de la sécrétion médullosurrénalienne, alors que le bloc métadrénaline-nor-adrénaline représente 20 à 40 % et l'acide vanillo-mandélique de 60 à 80 %. D'où l'intérêt de ce dernier qui est non seulement la fraction principale de la sécrétion, mais également dosable de façon très spécifique. Sur les urines des 24 heures recueillies sur acide chlorhydrique, on extrait le VMA de l'urine par l'acétate d'éthyle, on épuise la phase organique, on oxyde VMA en vanilline, qui est extraite par le toluène ; on épuise la phase organique par la solution de carbonate dipotassique, dans laquelle la vanilline est dosée colorimétriquement en présence d'acide sulfurique, d'acide phosphorique et d'indole.

L'élimination urinaire du VMA dosé par cette

technique est en moyenne de 3,58 avec des extrêmes de 1,45 et 5,30 mg/24 heures. En cas d'hypertension essentielle, l'élimination moyenne est de 3,93 mg entre les extrêmes de 1,30 et 6,20 mg par 24 heures. Chez les porteurs de phéochromocytomes, les taux sont plus élevés, jusqu'à 110 mg/24 heures.

Enfin le dosage du bloc métadrénaline et nor-métadrénaline semble également intéressant, parce qu'il existe des méthodes très spécifiques pour doser ces métabolites sur les urines des 24 heures recueillies sur acide chlorhydrique pur. Par hydrolyse et par voie enzymatique, on réussit à isoler le bloc MN + NMN qui, chez le sujet normal, est éliminé à raison de 0,600 mg/24 heures. Dans l'hypertension essentielle ce taux n'augmente pratiquement pas, alors qu'en cas de phéochromocytome il s'élève massivement, pouvant atteindre 79 mg/24 heures. Le dosage du bloc MN + NMN semble plus sensible que le dosage du VMA.

Par conséquent le VMA et le bloc MN + NMN qui représentent environ 95 pour 100 de la sécrétion médullo-surrénalienne, sont faciles à doser; les chiffres facilement obtenus sont de signification spécifique, et constituent la première étape en vue du diagnostic du phéochromocytome.

o

Ainsi, bien que s'éloignant des dosages biochimiques initiaux de l'adrénaline et de la nor-adrénaline, ces méthodes simplifiées et rendues plus spécifiques continuent à occuper la place principale dans les recherches du diagnostic.

Restent les épreuves pharmacologiques, qui continuent elles aussi, à participer à l'établissement d'un diagnostic positif et diffé-

rentiel d'une hypertension artérielle, et à l'étiologie du syndrome, le phéochromocytome.

V - Les tests pharmacologiques

Les tests ont pour principe premier d'influencer la sécrétion médullo-surrénalienne en catécholamines hypertensives:

- soit en inhibant cette sécrétion et donc en provoquant une réaction hypotensive;
- soit au contraire, en la provoquant, en la majorant, et donc en provoquant une poussée hypertensive ou une accentuation d'une hypertension permanente.

D'emblée, on peut reprocher à ces épreuves pharmacologiques le risque qu'elles font courir à un sujet déjà exposé aux accidents spontanés provenant de son instabilité tensionnelle. Mais les techniques sont aujourd'hui bien codifiées, et nous sommes loin des chutes hypotensives irréversibles mortelles (observation de EMANUEL, ROWE et MUSSER, 1956) au cours d'un test par phentolamine (régitine).

KVALE pense que le choix du test pharmacologique devrait être dicté par la nature du syndrome hypertensif à explorer. C'est ainsi que pour lui l'histamine, le chlorure de tétra-éthylammonium sont à utiliser chez les malades présentant une hypertension paroxystique dont l'origine possible est un phéochromocytome, l'histamine donnant d'ailleurs des résultats plus précis.

La phentolamine et le piperoxan sont consi-

dérés par KVALE comme mieux indiqués en cas d'hypertension permanente pour laquelle on veut s'assurer de la responsabilité d'un phéochromocytome. Mais il faut se demander quels sont les malades chez qui un test pharmacologique trouve ses indications. La réponse de KVALE est la suivante:

Il sera avisé de pratiquer des tests

- chez tous les malades accusant des épisodes de céphalées, sueurs profuses, douleur abdominale et thoracique, nervosité, phénomènes vasomoteurs;
- en cas de maigreur, avec des anamnétiques d'hypertension artérielle fluctuante et trouvée dans les limites normales lors de l'examen: le test à l'histamine est alors indiqué;
- les sujets jeunes, hypertendus ;
- les malades présentant un métabolisme de base élevé sans aucun signe d'hyperthyroïdie.
- les sujets chez qui l'hypertension artérielle est d'apparition récente.
- les malades présentant un syndrome d'hypertension artérielle grave, par exemple avec complications oculaires;
- les malades qui ont répondu aux blocages ganglionnaires de façon paradoxale; il en sera de même lorsqu'au cours d'une anesthésie pré-opératoire, la pression artérielle s'élève tandis que l'effet anesthésique ne se manifeste pas. Ici tout doit être immédiatement arrêté, car il peut s'agir d'un phéochromocytome dont le porteur sera ultérieurement exploré.

On voit que les indications des tests pharmacodynamiques chez les sujets atteints d'hypertension artérielle sont nombreuses et diverses. Actuellement nous disposons de deux groupes d'épreuves, dont certaines sont d'usage courant, alors que d'autres ont été plus ou moins abandonnées:

un premier groupe de tests fait appel aux inhibiteurs de la sécrétion médullo-surrénale accrue; ce sont donc des adrénolytiques. La dibénamine, la benzodioxane, parfois utilisées, ont été abandonnées, car donnant lieu à des erreurs. Reste donc la phentolamine, ou régistine, la première en date à être employée de façon courante.

Le test à la phentolamine. Il s'agit d'une substance adrénolytique dont l'administration devra entraîner une réponse hypotensive dans le cas où l'hypertension relève bien d'une tumeur adrénalinogène. C'est à GRIMSON (1951) que l'on doit l'emploi de ce dérivé de l'imidazoline, qui agit comme un sympatolytique puissant, bloquant à la fois les actions de l'adrénaline et les effets de l'excitation des nerfs sympathiques. Elle supprime et inverse l'hypertension provoquée par l'adrénaline mais n'inhibe que difficilement l'action hypertensive de la nor-adrénaline. Le test a été jugé de pratique facile, peu dangereux, susceptible d'être appliqué de manière systématique à tout hypertendu. Tout au plus, observera-t-on parfois un malaise passager, une tachycardie, sans effets secondaires graves.

Mais c'est la valeur du test qui a donné lieu à discussion. Car il n'est pas rare d'obtenir des réponses faussement positives, ce que DE GENNES et BRICAIRE ont expliqué par une rigueur insuffisante dans la pratique de l'épreuve. Il faut en effet supprimer pendant au moins les 24 heures qui la précèdent, tout

sédatif, hypnotique, neurolytique, que le malade reçoit souvent depuis longtemps et à fortes doses. De même il est indispensable de faire observer, trente minutes au moins avant le test, un repos complet, dans le calme et l'obscurité.

La technique initiale consisterait en une injection intra-veineuse de phentolamine à la dose de 5 mg chez l'adulte; la piqure de la veine, la mise en place de l'aiguille, ont à elles seules, un effet presseur constant qu'il ne faut pas négliger. Par conséquent, une fois mise en place l'aiguille, il faut savoir attendre, avant d'injecter la phentolamine, le retour de la tension artérielle à son niveau de base antérieurement déterminé. Le produit est présenté en ampoules injectables de 1 cm³, ce qui correspond à 10 mg de méthane-sulfonate de régitine lyophilisée, une demi-ampoule seulement devant par conséquent être utilisée par test. La dose est injectée assez rapidement. On mesure la pression artérielle du sujet toutes les trente secondes pendant les trois premières minutes, puis toutes les soixante secondes pendant encore sept minutes. La réponse positive est définie par une chute immédiate et importante de la tension artérielle, portant à la fois sur la maxima et sur la minima. L'effet hypotenseur maximal est obtenu moins de deux minutes après l'injection. Pour que le test puisse être considéré comme positif, il faut que la chute de la pression maxima soit supérieure à 35 mg de mercure, et que la chute de la minima soit supérieure à 25 mm Hg. La constatation d'une telle réponse signifie, théoriquement, que l'hypertension a bien pour origine un phéochromocytome. Mais ce test ne peut être pratiqué que chez les malades à tension artérielle élevée. Si l'on se trouve devant un paroxysme hypertensif très transitoire, il est évidemment difficile de distinguer entre

une chute tensionnelle spontanée en fin de poussée hypertensive et un test positif. D'ALLAINES et Ch. DUBOST ont modifié cette technique initiale en pratiquant le test chez le malade debout; ces auteurs pensent en effet qu'il s'agit souvent de tensions artérielles instables, qui s'élèvent suffisamment en orthostatisme pour que l'épreuve adrénolytique puisse être pratiquée. Mais dans ces conditions, l'interprétation des résultats semble plus difficile.

En 1959, DE GENNES, BRICAIRE et leurs collaborateurs faisaient état de 46 malades explorés par le test à la phentolamine; ils ont obtenu 15 réponses positives, 5 réponses douteuses et 26 réponses négatives, les tests étant chaque fois confrontés aux éléments fournis par la clinique, la paraclinique et les données de l'anatomopathologie obtenues à l'intervention.

Quinze réponses positives:

Sur six cas de phéochromocytomes certains, la réponse a été positive dans cinq cas avec chute tensionnelle franche, rapide, entraînant parfois le collapsus. Il faut dans les cas graves corriger la chute tensionnelle par l'administration urgente de nor-adrenaline. Dans le sixième cas de phéochromocytome, le test a été douteux; dans deux autres cas de réponses positives, le phéochromocytome était probable, mais il n'a pas été confirmé, puisque dans un cas le malade a refusé l'intervention et que dans l'autre cas, celle-ci était contre-indiquée par l'état cardiovasculaire.

Mais dans sept cas, le test à la phentolamine a été faussement positif, la preuve ayant pu ensuite être fournie de l'absence de phéochromocytome.

Vingt six réponses négatives:

Elles concordaient avec les autres critères cliniques, paracliniques, et opératoires, et dans aucun de ces 26 cas, il ne s'agissait de phéochromocytome.

Cinq réponses douteuses:

Les tests ont été considérés comme douteux, parce que les résultats ont été inconstants, d'un test à l'autre, lorsque celui-ci a été répété chez un même malade, ou encore, parce que les modifications de la pression se sont situées à la limite des critères indispensables, dans le temps ou en amplitude. Chez les malades neurotoniques, la tension artérielle est variable en dehors de toute notion de tumeur hypertensive, et une seule réponse ne saurait suffire à donner un résultat utilisable

Il est donc apparu, dès les premiers essais du test adrénolytique à la phécolamine, que le principal défaut de la méthode était l'existence de réponses faussement positives. Existence incontestable, mais fréquence que l'on pensait pouvoir réduire avec une technique plus rigoureuse. Il a été en effet possible de rattacher ces fausses positivités à l'existence d'une azotémie, à l'absence d'un repos suffisant, l'injection de l'adrénolytique ayant été faite trop tôt; il faut savoir distinguer entre l'effet hypotenseur du repos en décubitus, et l'action propre à la drogue injectée. Autre élément d'erreur, les traitements sédatifs ou hypotenseurs subis par les malades avant la réalisation de l'épreuve. Les barbituriques, la réserpine, la chlorpromazine qui font partie de l'arsenal thérapeutique de l'hypertension, persistent longtemps dans l'organisme, où ils continuent à exercer leurs

effets. Il est donc indispensable de supprimer toute médication sédatrice, hypnotique, ou hypotensive au moins quarante huit heures avant le test.

Au début surtout, on a pratiqué des erreurs techniques en injectant la totalité de l'ampoule, soit 10 mg de phentolamine, le double de la quantité nécessaire. Compte tenu des erreurs évitables, le nombre des réponses faussement positives doit pouvoir être réduit et le test à la régitine constituant une bonne épreuve d'orientation dans le diagnostic des phéochromocytomes (DE GENNES et BRICAIRE, 1959).

Voyons quelles sont maintenant les appréciations et les critiques formulées, en 1970 sur le test à la phentolamine et les modifications qui lui ont été apportées.

SPERGEL, LEVY, CHOWDHURY et collaborateurs écrivaient tout récemment que l'utilité du mé-sylate de phentolamine était limitée par les réponses tensionnelles faussement positives, l'épreuve élevant la pression artérielle dans des cas où l'hypertension n'était pas due à une augmentation de sécrétion des catécholamines, c'est-à-dire à une tumeur médullosurrénale hypersécrétante. Ces auteurs ont donc cherché une modification du test en partant du fait que la phentolamine peut inhiber la suppression de la sécrétion d'insuline provoquée par les catécholamines. Il devenait donc possible de déterminer les modifications de l'insuline plasmatique et des taux de glucose à la suite de l'injection de phentolamine afin d'améliorer la spécificité de l'épreuve.

L'expérience de SPERGEL et collaborateurs leur avait permis en effet de déplorer l'existence de réponses faussement positives. L'injection intra-veineuse de 5 mg de mé-sylate de

phentolamine entraînant une chute tensionnelle de 35-25 mm Hg est considérée comme un test positif avec pour corollaire diagnostic de phéochromocytome. Mais ces mêmes réponses positives ont été obtenues parfois chez des malades atteints d'hypertension essentielle ou d'autres affections comportant une hypertension, urémie, accidents vasculo-cérébraux, hypertension traitée par la réserpine. Onze ans après les publications de DE GENIES, l'opinion restait la même: le test à la phentolamine est susceptible de donner des réponses faussement positives en l'absence de phéochromocytome.

SPERGEL et collaborateurs ont alors constaté chez les porteurs de phéochromocytome sécrétant, que si une perfusion de glucose est installée avant d'injecter l'adrénolytique, il se produit d'une part une élévation de l'insulinolémie, et d'autre part une chute de la glycémie parallèlement à la baisse de la pression artérielle. Il semblait donc que le malade sous perfusion glucosée était à même de donner une réponse plus spécifique au test par phentolamine en présence de phéochromocytome. La question était donc d'établir si cette chute tensionnelle sous glucose était vraiment spécifique de la lésion, ou si elle se produisait dans d'autres états comportant une hypertension artérielle.

SPERGEL a donc étudié 19 malades dont

- trois porteurs de phéochromocytome ultérieurement opérés ;
- huit présentant une hypertension artérielle permanente ou paroxystique, d'origine inconnue;
- six enfin ayant atteint la phase maligne de leur hypertension artérielle, dont trois urémiques et un ayant eu un accident cérébrovasculaire. Un malade présentait une hyper-

tension avec sténose de l'artère rénale et un dernier, un hyperaldostéronisme, probablement par tumeur sécrétant de l'aldostérone. Le test à la phentolamine, modifié, a été conduit comme suit: une perfusion de solution glucosée à 10 % a été installée, au rythme de 2 ml/minute, dans une veine anté-cubitale, et poursuivie pendant tout le test. Une aiguille a été insérée dans une veine en direction distale par rapport à la perfusion glucosée, ce qui a permis des prélèvements de sang pour le dosage du glucose et de l'insuline. De l'autre côté, on a injecté des solutions salées comme "placebo", on a pratiqué l'injection de phentolamine, et on a enregistré les pressions artérielles.

Vingt minutes après le début de la perfusion glucosée, on a prélevé quatre échantillons de sang, à cinq minutes d'intervalle, pour les déterminations du glucose et de l'insuline plasmatiques. A la fin de cette période de contrôle, on a injecté 1 ml de sérum normal par voie veineuse, et rapidement. On a enregistré les pressions artérielles toutes les trente secondes pendant trois minutes et en même temps on a prélevé du sang pour dosage de glucose et d'insuline. C'est alors seulement que 5 mg de mésylate de phentolamine ont été injectés, avec les mêmes mensurations toutes les trente secondes pendant deux minutes et souvent davantage, jusqu'à ce que la pression se soit stabilisée ou soit retournée à ses taux initiaux. Tous les prélèvements de sang ont été immédiatement centrifugés à 4°C et le plasma séparé a été congelé et conservé à -20°C jusqu'à son examen. Toutes les analyses ont été faites en double. Les résultats ont été les suivants:

chez les trois malades porteurs de phéochromotycome, la pression moyenne au cours de la perfusion glucosée a été de 227/136 mm Hg; le

taux moyen de glucose plasmatique a été de 165 mg/100ml, et les taux d'insuline plasmatique de 24 micro unités/ml . L'injection de sérum salé n'a pas modifié ces valeurs de façon significative, les pressions sanguines se situant en moyenne à 229/135 mm Hg, le glucose plasmatique est resté à 165 mg/100 ml et l'insuline plasmatique à 24 micro-unités/ml.

A la suite de l'injection de phentolamine, la pression artérielle moyenne est tombée en deux minutes à 130/63 mm Hg, le glucose plasmatique est tombé à 113 mg/100 ml (soit une baisse moyenne de 52 mg/100 ml; entre 47 et 58 mg/100 ml) et les valeurs d'insuline plasmatiques se sont élevées en moyenne à 63 micro-unités/ml. (élévation moyenne 39 micro-unités, avec des marges de 34 et de 44 micro-unités/ml.).

Chez cinq malades avec hypertension maligne et un malade avec hypertension essentielle, il y a eu une réponse faussement positive: chute tensionnelle d'au moins 35/25 mm Hg lors de l'injection de phentolamine, le minimum étant atteint en deux minutes. Pendant la perfusion glucosée, la pression moyenne était de 230/136 mm Hg. le glucose plasmatique moyen de 164 mg/100 ml et l'insuline plasmatique de 89 micro-unités/ml. On n'a pas enregistré de différences sensibles après l'injection du sérum salé. A la suite de l'injection de phentolamine, la chute tensionnelle moyenne maximale a été de 172/90 mm Hg (chute moyenne 60/44 avec des marges de 37-80 mm Hg pour la pression systolique et de 31 à 52 mm Hg pour la pression diastolique. Les taux minimaux de glucose plasmatique ont été de 159 mg/100 ml; avec une chute moyenne de 3 mg/100 ml; entre + 1 et - 9 mg/100 ml). Les taux plasmatiques d'insuline moyens ont été de 42 micro-unités, avec une

élévation moyenne de 7 micro-unités, entre 0 et 10 micro-unités/ml.

Dix malades ont eu une chute tensionnelle de moins de 35/25 mm Hg à la suite de l'injection de phentolamine: on considère la réponse comme négative. La pression artérielle de base était de 174/116 mm Hg, la valeur de glucose plasmatique était de 131 mg/100 ml, et le taux plasmatique moyen de l'insuline était à 27 micro-unités/ml. Les valeurs ont été peu modifiées par l'injection intra-veineuse de sérum. Après injection de phentolamine, la baisse tensionnelle a été de 157/100 Hg, soit une chute moyenne de 18/16 mm Hg, avec des marges entre + 4 et - 36 mm Hg pour les pressions systoliques et - 10 et - 25 pour les pressions diastoliques. Les taux moyens les plus bas de glucose plasmatique ont été de 131 mg/100 ml, soit une baisse moyenne de 1 mg/100 ml avec des marges entre + 19 et - 11 mg/100 ml. L'insuline plasmatique a atteint le maximum moyen de 32 micro-unités /ml, avec une élévation moyenne de 4 micro-unités/ml, et des marges entre -8 et +9 micro-unités/ml.

Chez les trois porteurs de phéochromocytome la réponse a été positive, avec une chute tensionnelle importante; mais en outre cette chute s'est accompagnée d'une baisse du glucose plasmatique et d'une élévation de l'insuline plasmatique.

Par opposition à ces constatations, les six malades ayant donné sur le plan tensionnel des réponses faussement positives avec une chute moyenne de 60/44 mm Hg, n'ont pas présenté en même temps de modifications sensibles du glucose plasmatique (chute moyenne 3 mg/100 ml) ni de l'insuline plasmatique qui ne s'est élevée en moyenne que de 7 micro-unités/ml. Les tests négatifs, c'est-à-dire sans chute significative de la pression arté-

rielle, se sont accompagnés d'une chute maximale du glucose plasmatique de 11 mg/100 ml et une élévation de l'insulinémie à 9 micro-unités par ml.

Il semble donc bien que la détermination du glaucome et de l'insuline plasmatique au cours du test par phentolamine permette la distinction entre réactions positives par présence de phéochromocytome, et réactions faussement positives en l'absence de cette tumeur sécrétante. Ces premiers résultats permettent de dire que .

une chute du glucose plasmatique supérieure à 18 mg/100 ml et une élévation de l'insuline plasmatique supérieure à 13 micro-unités/ml permettent de considérer le test comme faussement négatif ou comme faussement positif, vis-à-vis du test vraiment positif du phéochromocytome. Le dosage de l'insulinémie n'est pas réalisable par tous les laboratoires. Par contre la détermination du glucose plasmatique est une pratique de routine et l'on peut se contenter de celle-ci, à faire systématiquement lors de tout test à la phentolamine pour le diagnostic de phéochromocytome.

o

Test à la tyramine .

En 1964, ENGELMAN et SJOERDSMA ont proposé le test à la tyramine, facile à pratiquer, sans risques. Il s'agit cette fois, non pas d'une inhibition, d'une action adrénolytique mais, au contraire, d'une réponse hypertensive lors de l'injection intra-veineuse de tyramine, l'organisme porteur de phéochromocytome se montrant particulièrement sensible à ce sympathicomimétique indirect, qui provoque la libération des catécholamines, ou l'inten-

sifie si elle est dé à importante. ENGELMAN constatait après excision chirurgicale du phéochromocytome, un retour à la normale de la sensibilité à la tyramine. Il publia le résultat de 21 cas dans lesquels il avait injecté 600 microgr de tyramine par voie veineuse. La pression systolique ne s'est élevée de plus de 20 mm Hg que chez les malades porteurs de phéochromocytome. La spécificité du test est apparue par la réduction de la réponse chez les normotendus et les hypertendus sans phéochromocytome. HEULIN et SUC, en 1967, ont publié leurs résultats en utilisant le test à la tyramine pour diagnostiquer un phéochromocytome. Pour ne pas fausser la réponse, il faut cesser les traitements hypotenseurs depuis deux ou quatre semaines. Le test est formellement contre-indiqué chez les malades traités par les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, car on les exposerait à des accidents hypertensifs graves.

Le test est pratiqué chez le sujet au repos et en décubitus depuis au moins une demi-heure. Ici aussi on pose un quart d'heure avant le test une perfusion de sérum glucosé à 5 % à faible débit. Pendant cette période, on prend au moins quatre fois la tension artérielle et le pouls, afin de déterminer la pression de base.

Lorsque la tension est stabilisée, on injecte comme placebo un peu de sérum physiologique directement et rapidement dans la veine par l'aiguille de perfusion: on mesure la tension artérielle à l'autre bras toutes les trente secondes et on prend le pouls pendant douze secondes dans les intervalles des prises de tension, jusqu'à ce que celle-ci se stabilise à la valeur de base; si la pression systolique ne s'est pas accrue de plus de 20 mm de mercure, on peut poursuivre le test.

On injecte alors rapidement dans la veine, et de la même façon que le sérum placebo, 500 microgr de tyramine dans un volume de sérum physiologique qui ne doit pas dépasser quatre à cinq centicubes. On mesure la tension et le pouls comme dans le test placebo jusqu'au retour à la normale, c'est-à-dire généralement de dix à quinze minutes. On injecte ainsi et de la même façon un milligramme de tyramine; on disposera à proximité d'une ampoule de régitine, afin de pouvoir en cas de besoin enrayer une poussée hypertensive trop accusée et dangereuse.

Chez les sujets porteurs de phéochromocytome, déjà l'injection de 500 microgr. de tyramine peut donner lieu à une réponse caractéristique autorisant le diagnostic positif: mais c'est avec la dose test d'un milligramme que la réaction sera la plus nette. L'élévation tensionnelle débute trente à quarante cinq secondes après l'injection; elle atteint son maximum en deux ou trois minutes, puis la pression retourne à son taux de base en cinq à dix minutes.

Le test est positif lorsque l'élévation de la pression systolique est supérieure à 20 mm de mercure après l'injection d'un milligramme de tyramine. Selon ENGELMAN, cette élévation est en moyenne de 42 mm Hg en cas de phéochromocytome. Par contre; cette élévation est très faible, en moyenne de 5 mm Hg dans le cas d'hypertension essentielle; et plus faible encore, 3 mm Hg en moyenne, chez les sujets normotendus.

La tolérance du test à la tyramine est parfaite, et l'on ne signale pas de troubles importants, ni fonctionnels, ni objectifs. En particulier le rythme cardiaque n'est pas modifié, et l'électrocardiogramme demeure inchangé, même s'il était perturbé auparavant;

ses altérations, dans ce cas, ne sont nullement majorées.

Mais ici encore, on peut reprocher au test à la tyramine son manque de spécificité. Sur cinquante épreuves, HEULIN et SUC ont enregistré cinq tests faussement positifs, chez quatre malades atteints d'hypertension artérielle essentielle, et dans un cas de pyélonéphrite chronique unilatérale avec hypertension. Une cause d'erreur peut être due à un taux élevé d'angiotensine circulante, qui est susceptible de potentialiser l'action de la tyramine. Une sténose de l'artère rénale peut donc donner un test faussement positif, dont la signification sera corrigée par l'artériographie et le dosage de la rénine. De même une réponse faussement positive peut être obtenue dans les états de dystonie neurovégétative, ce qui montre la nécessité d'effectuer un premier test placebo, et de faire dérouler toute l'épreuve dans le plus grand calme. On a signalé également quelques rares cas de tests faussement négatifs malgré la présence de phéochromocytome.

On peut conclure que le test à la tyramine est simple, sans danger, donc particulièrement indiqué chez les malades fatigués, ou très hypertendus. Il trouve sa place dans tout bilan d'hypertension artérielle, mais sa spécificité n'étant pas rigoureuse, il faut lui adjoindre les autres tests, et en particulier les dosages de l'acide vanylmandélique, des catécholamines et de leurs métabolites.

Test à l'histamine.

Son principe repose sur l'effet hypertenseur de l'injection intra-veineuse rapide de 0,05 mg d'histamine dans 0,5 ml de sérum physiologique. La réponse est considérée comme positive si la pression artérielle s'élève considé-

blement, après une chute initiale en trente secondes, pour atteindre un chiffre maximal à la fin de deux minutes au-dessus du taux donné par l'épreuve au froid. Toutefois l'importance de cette dernière dans l'interprétation des résultats du test à l'histamine ne doit pas être exagérée.

Le test à l'histamine donne souvent lieu à des manifestations mineures, céphalées, congestion de la face. SHEPS pense que le test à l'histamine doit être utilisé comme complément des dosages chimiques, ou encore aux malades suspectés d'être porteurs de phéochromocytome mais chez lesquels les dosages chimiques donnent des résultats normaux, parce que sans doute ils ont été pratiqués entre deux poussées paroxystiques de décharges de catécholamines par la tumeur.

Test au glucagon

Il consiste en la détermination des pressions artérielles de base, suivie de l'injection intra-veineuse rapide de chlorhydrate de glucagon, à la dose de 0,5 mg ou de un milligramme. Les pressions artérielles sont déterminées toutes les trente secondes pendant cinq minutes, puis toutes les minutes pendant encore dix minutes. Ce test peut être couplé, dans la même matinée, avec le test à l'histamine, soit avant lui, soit au contraire, à sa suite.

Toute élévation excessive de la pression artérielle doit être immédiatement jugulée par l'injection intra-veineuse de doses variables de mésylate de phentolamine.

Sur des échantillons de sang prélevés en cours d'épreuves, on détermine la teneur en catécholamines, lesquelles sont également dosées dans les urines.

L'épreuve au glucagon est bien tolérée, encore que certains malades aient éprouvé des céphalées, une sensation modérée de congestion des nausées vagues, quelques palpitations de courte durée. Chez les sujets non porteurs de phéochromocytome, l'injection de 0,5 mg de chlorhydrate de glucagon a été moins hypertensive que la dose d'un milligramme. Par contre en cas de phéochromocytome, cette dose d'un milligramme peut dans certains cas, provoquer une élévation tensionnelle telle que cette dose d'un milligramme a été jugée comme un maximum à ne pas dépasser lorsqu'une tumeur surrénalienne sécrétante est suspectée.

Il n'y a pas eu de réponse hypertensive à 1 mg de chlorhydrate de glucagon chez 30 malades de SHEPS et MAHER non porteurs de phéochromocytome, quatre d'entre eux ayant eu une réponse positive à l'histamine.

Sur onze malades atteints de phéochromocytome, six ont donné une réponse positive au glucagon, dont quatre avec également réponse positive à l'histamine.

Le taux maximal de l'hypertension paraît atteint à la troisième minute après l'injection sans être précédé d'une brève onde hypotensive telle qu'on l'observe avec l'histamine. Le chiffre tensionnel initial est retrouvé en quinze minutes en viron. Les taux initiaux de catécholamines circulantes ont été trouvés augmentés à la suite de l'épreuve au glucagon chez cinq des douze malades porteurs de phéochromocytome. Il y a un net parallélisme entre la positivité de l'épreuve et l'augmentation de la libération des catécholamines par le phéochromocytome. Le test est positif à bon droit chez certains malades ayant eu une épreuve à la tyramine ou à l'histamine négative. De plus, il ne semble pas exister de réponses faussement positives avec le glucagon, par contre, on trouve quelques réponses faussement

négatives, ce qui est le cas avec les autres tests chimiques et pharmacologiques diagnostiquant un phéochromocytome.

o

De ces diverses épreuves pharmacologiques, en définitive, il semble bien que ce soit le test à la phentolamine, surtout dans sa technique modifiée par le dosage simultané de la glycémie et éventuellement de l'insulinémie, qui offre le plus d'intérêt, à condition d'être confronté avec les données des dosages biochimiques des catécholamines et de leurs métabolites.

-:-

Conclusions

- I - Les phéochromocytomes depuis leur description princeps, n'ont cessé d'attirer l'attention aussi bien sur le plan clinique que sur le plan physiopathologique. Responsables de poussées hypertensives plus ou moins dangereuses, ces tumeurs exigent, pour être correctement traitées, un diagnostic positif et différentiel qu'il n'est généralement pas facile d'obtenir. D'où une multitude de dosages biologiques et d'épreuves pharmacodynamiques dont la valeur et les résultats donnent lieu à des interprétations diverses.
- II - Les meilleures épreuves sont l'estimation de la nor-adrénaline libre et de l'adrénaline dans les urines, sous la forme de leurs métabolites; et pour la localisation de la tumeur, le rétropneumopéritoine, l'aortographie, dangereuse, l'artériographie rénale, plus maniable. Les méthodes hypotensives continuent cependant à être utilisées sous leurs différentes formes, dans tout bilan d'hypertension artérielle, et comme complément des dosages biologiques lorsqu'un phéochromocytome est soupçonné.
- III- Le test désormais classique à la phentolamine (régitine) est bien au point, et les premiers incidents ne se produisent plus. On lui reproche toutefois de donner des réponses faussement positives dans d'au-

tres états d'hypertension sans élévation des catécholamines. C'est pourquoi une technique modifiée vient d'être proposée par la détermination simultanée du taux de glucose plasmatique, qui s'abaisse, et du taux d'insulinémie, qui augmente.

IV - D'autres tests continuent à être expérimentés, utilisant le chlorhydrate de glucagon, l'histamine, le chlorhydrate de tyramine. La valeur de ces différentes épreuves est contrôlée par les dosages biologiques, les explorations radiologiques et les vérifications au cours d'interventions chirurgicales. La comparaison de ces différentes épreuves reste difficile et pour chaque cas particulier, il y a lieu de mettre en oeuvre plusieurs méthodes dont la réunion seule confrontée à l'observation clinique permettra d'approcher avec le maximum de précision et de sécurité un diagnostic exact exigé pour le traitement approprié du malade porteur de phéochromocytome...

Vu :

Vu :

Le Doyen :

Le Président : Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine

Signé : H. BRICAIRE Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Signé : R. MALLET

Bibliographie

DAUCHY F.

Dosage de l'acide vanillo-mandélique du
bloc métadrénaline et nor-métadrénaline
Intérêt dans le phéochromocytome
Presse Méd. 25 nov. 1967 75 p.2567-2568

DE ERUN R.

Les phéochromocytomes
Presse Méd. 16 mai 1964 72 p.1425-1426

DE GENNES L. , MILLIEZ P., BRICAIRE H. et
collaborateurs

Les catécholamines urinaires. Applica-
tions du dosage des catécholamines urina-
ires, libres au dépistage du médullosurré-
nalome.

Presse Méd. 7 mai 1958 66 p.805-808

Le dosage biologique des catécholamines
urinaires dans les phéochromocytomes.

Confrontation des résultats avec les si-
gnes cliniques, radiologiques et les
épreuves pharmacologiques. Valeur de ce
dosage.

Presse Méd. 17 janv. 1959 67 p.83-87

EMANUEL D.A. , ROWE G.C., MUSSER M.J.

Prolonged hypotension with fatal termi-
nation after a phentolamin (regitine) me-
thane sulfonate test

Journ. Am.Med.Assoc. 2 juin 1956 161
p.436-439.

EMLET J.R., GRIMSON K.S., ORGAIN E.S.

Use of Piperoxan and regitine as routine
tests in patients with hypertension

Journ. Am.Med. Assoc. 11 août 1951 146
p.1383-1386

ENGELMAN K., SJOERDSMA A.

A new test for pheochromocytoma Pressor
responsiveness to tyramine
Journ.Am.Med.Assoc.13 juillet 1964 189
p.81-86

GIFFORD R.W. jr, ROTH G.M., KVALE W.F.

Evaluation of new adrenolytic drug (re-
gitine) as test for pheochromocytoma
Journ.Am.Med.Assoc.30 août 1952, 140
p.1628-1634
Journ.Lab.Clin.Med.nov 1951 38 p.812-822

GOLDENBERG M.

Chemical screening methods for the dia-
gnosis of pheochromocytoma
Am.Journ.Med.mars 1954 16 p.310-327

GRIMSON K.S., LONGINO F.H.

Treatment of patient with pheochromocy-
toma: use of adrenolytic drug before and
during operation
Journ.Am.Med.Assoc.20 aout 1949 140
p.1273-1274
Current methods of diagnosis of pheo-
chromocytoma
Journ.Am.Med.Assoc.24 mars 1951 145
p.880-884

HELPS E.P.W., ROBINSON K.C.

Phentolamine in diagnosis and management
of pheochromocytoma
Lancet 6 aout 1955 II p.267-273

HEULIN Th., SUC J.M.

Phéochromocytome et test à la tyramine
Revue Méd.Toulouse 1967 3 p.423-425

HUTCHINSON G.B., EVANS J.A., DAVIDSON D.C.

Pitfalls in the diagnosis of pheochro-
mocytoma
Ann. Int.Med.fév.1958 48 p.300-309

KVALE W.F., ROTH G.M., MANGER W.M., PRIESTLEY J.T.

Present day diagnosis and treatment of pheochromocytoma. A review of 51 cases
Journ. Am.Méd.Assoc.22 juin 1957 164
p.854-861

MANDL W.

Diagnostic des phéochromocytomes camouflés
Wien Med.Woch.25 juin 1955 105 p.516-518

MASSON G.M.C., CORCORAN A.C., HUMPHREY D.C.
Diagnostic procedure for pheochromocytoma
Journ.Am.Med.Assoc.23 nov.1957 165 p.
1555-1557

ORGAIN E.S.

Pheochromocytoma. The value of certain tests used routinely in diagnosis
Ann. Int.Med.déc 1955 43 p.1178-1194

PINTO LIMA F., MORAES BARROS jr

Phéochromocytome; étude des tests diagnostiques, relation d'un cas
Rev.Paulista Med.fév/1957 50 p.111-120

ROSS R.D.

False-positive reaction to regitine test for pheochromocytoma, report of a case
Ann.Int.Med.nov 1954 41 p.1061-1066

SCHIEVELHEIN H., TRAUTSCHOLD I.

Diagnostic du phéochromocytome. Etude expérimentale
Klin.Woch.I août 1963 41 p.784-785

SHAW G.

Phaeochromocytoma: pentolamine (Regitine) as a diagnostic screening agent in sustained hypertension
Scot.Med.Journ.mars 1956 I p.89-96

SHEPS G.S., MAHER F.T.

Comparison of the histamine and tyramine hydrochloride tests in the diagnosis of pheochromocytoma

Journ.Am.Med.Assoc.24 janv.1966 195
p.265-267

Pheochromocytoma: diagnostic pharmacologique et biologique

Circulation sept 1966 34 p.473-483

Histamine and glucagon tests in diagnosis of pheochromocytoma

Journ.Med.Am.Assoc.23 sept 1968 205
p.895-899

SPERGEL G., LEVY L.J., CHOWDHURY F.R.,
RODMAN H.

A modified phentolamine test for the diagnosis of pheochromocytoma

Journ.Am.Med.Assoc.12 janv 1970 211
p.266-269

TAYLOR S.H.

Circulatory effects of intravenous phentolamine in man

Circulation mai 1965 31 p.741-754

VON EULER, HELLNER

Diagnosis of pheochromocytoma

Lancet 1950 259 p.387-388

Acta Physiol.Scand.1949 19 p.74-84

ibid 1951 22 p.161-170

Circulation janv 1957 15 p.5-13

WOLF R.L., MENDLOWITZ M., ROBOZ J.

New rapid test for pheochromocytoma

Journ.Am.Med.Assoc.8 juin 1964 188
p.859-861

Table des Matières

	pages
I - Introduction	9
II - Rappel de quelques généralités	13
III- Les méthodes d'exploration radio- logique	19
IV - Les dosages biologiques	21
V - Les tests pharmacologiques	29
VI - Conclusions	47
Bibliographie	51

